Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin
(Robert-Koch-Krankenhaus, Berlin)
Direktor: Professor Dr. H. Dennig

Förderung der Blutgerinnung durch cetylschwefelsaures Natrium

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Heinz-Joachim Ext
aus Breslau

Tag der Promotion: 10. Nov. 1939

Spezialbetrieb für Dissertationsdruck von Robert Noske in Borna-Leipzig
1939

M 276

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Kreuz
Referent: Professor Dr. Dennig
Korreferent: Professor Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt.

Seite

A. Einleitung und Problemstellung 1

B. Versuche mit cetylschwefelsaurem Natrium:

I. Versuche in vitro 2

II. Versuche in vivo 4

III. Aufhebung der mit Algenstoff hervorgerufenen Gerinnungshemmung durch cetylschwefelsaures Natrium 8

IV. Hämolytische Wirkung von cetylschwefelsaurem Natrium . . . 10

V. Wirkung von cetylschwefelsaurem Natrium auf das Blutbild des Kaninchens 11

VI. Die Toxität des cetylschwefelsauren Natriums 14

C. Literaturangaben über Stoffe, welche die Blutgerinnung fördern . . . 16

D. Zusammenfassung 22

Literaturübersicht 24

Lebenslauf 28

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0164

A. Einleitung und Problemstellung.

Die Versuche von H. Elsner und Mitarbeiter (24, 25, 26, 68) haben gezeigt, daß verschiedene hochmolekulare Kohlenhydrat-Schwefelsäureester die Blutgerinnung hemmen. Gerinnungshemmend wirken zum Beispiel: ein von Hassid aus der Rotalge Iridaea laminarioides isolierter Galaktan-Schwefelsäureester (17, 24, 90), ein von Lunde (59) in der Braunalge Laminaria digitata gefundener Kohlenhydrat-Schwefelsäureester („Fucoidin") (25), ferner die Kohlenhydrat-Schwefelsäureester, die mit kaltem Wasser aus Agar, Carrageen (24) und aus der Rotalge Delesseria sanguinea (25, 26) extrahiert werden können. Schon länger bekannt war die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin (vgl. 24), dem die Konstitution einer Mucoitin-Polyschwefelsäure zugeschrieben wird (45), von polyanetholsulfosaurem Natrium („Liquoid Roche") (21, 24), sowie von synthetischen Schwefelsäureestern der Cellulose, Stärke und anderen Polysacchariden (7).

Nach diesen Ergebnissen war es naheliegend auch Schwefelsäureester weiterer organischer Verbindungen in ihrer Wirkung auf die Blutgerinnung zu untersuchen.

Vor mir hatte bereits W. Heyde (97) festgestellt, daß ein im Handel befindliches Gemisch (29) verschiedener Fettalkohol-Schwefelsäureester überraschenderweise die Blutgerinnung beschleunigt. W. Heyde hatte bereits begonnen, von den einzelnen Bestandteilen dieses Gemisches (40% Natriumsulfat, ca. 40% laurylschwefelsaures Natrium, außerdem cetylschwefelsaures Natrium und etwas stearylschwefelsaures Natrium), die beiden zuerst genannten getrennt zu untersuchen. Nach seinen Feststellungen fördert das als Hauptbestandteil vorhandene laurylschwefelsaure Natrium die Blutgerinnung; leider erwies sich dieses Präparat aber als ziemlich toxisch.

In Fortsetzung dieser Arbeit untersuchte ich nun das cetylschwefelsaure Natrium. Ich fand, daß diese Verbindung ebenfalls beschleunigend auf die Blutgerinnung wirkt. Folgende Fragen habe ich in der vorliegenden Arbeit zu beantworten gesucht:

1. Wirkt cetylschwefelsaures Natrium auf das Blut außerhalb der Blutgefäße gerinnungsbeschleunigend?
2. Wie gestaltet sich die Wirkung im Tierversuch (Kaninchen), und welches sind die Grenzdosen der Wirksamkeit?
3. Kann man mit cetylschwefelsaurem Natrium die durch gerinnungshemmende Algenstoffe (24, 25, 26) hervorgerufene Verzögerung der Blutgerinnung wieder aufheben?
4. Wirkt cetylschwefelsaures Natrium hämolytisch?
5. Zeigt cetylschwefelsaures Natrium einen nennenswerten Einfluß auf das Blutbild?
6. Ruft cetylschwefelsaures Natrium erkennbare toxische Schädigungen hervor?
7. An Hand der Literatur wurde schließlich noch eine Liste von Substanzen zusammengestellt, die ebenfalls die Blutgerinnung beschleunigen.

B. Versuche mit cetylschwefelsaurem Natrium.

I. Wirkung von cetylschwefelsaurem Natrium in vitro.

Für die folgenden Versuche wurde chemisch reines cetylschwefelsaures Natrium $CH_3 \cdot (CH_2)_{14} \cdot CH_2 \cdot O \cdot SO_3Na$ von der Firma Böhme Fettchemie G. m. b. H., Chemnitz, benutzt. Es ist eine weiße, in Blättchen kristallierende Substanz, die sich in Wasser von 20° nur spärlich, bei ca. 35° hingegen etwas besser löst. Bei niedrigeren Temperaturen fällt die Verbindung wieder aus; deshalb wurde der Stoff stets nur in körperwarmer Lösung benutzt. Die Wirkung auf die Blutgerinnung wurde zunächst in Reagenzgläsern untersucht.

Jedes Reagenzglas enthielt 1 ccm physiologische Kochsalzlösung, in dem sich jeweils eine bestimmte Menge cetylschwefelsaures Natrium in Lösung befand. Die Reagenzgläser wurden bis zu dem Augenblick, in dem das Blut zugesetzt wurde, im Wärmschrank auf etwa 35° gehalten, um das Ausfallen der Substanz zu verhindern.

Das aus einer Cubitalvene mittels zwei 20 ccm Rekordspritzen entnommene menschliche Blut wurde in ein paraffiniertes Becherglas gegeben, das in einem Eiswasserbad gekühlt wurde, um eine vorzeitige Blutgerinnung zu verhüten. Mit einer Pipette wurde jedem der Reagenzgläser 3 ccm Blut zu der körperwarmen Lösung von cetylschwefelsaurem Natrium zugesetzt, dann wurde kurz um-

geschüttelt und das betreffende Glas sofort in ein Wasserbad von 20° eingestellt. Die Gerinnungszeit rechnet vom Augenblick der beendeten Venenpunktion an bis zum festen Erstarren im Reagenzglas. Als Ende der Gerinnung gilt der Zeitpunkt, bei dem auch bei waagrechter Lage des Glases kein Blut mehr ausfließt. Zur Feststellung, ob die Gerinnung eingetreten war, wurde der ganze Einsatz mit den Gläsern von Zeit zu Zeit im Wasserbad vorsichtig geneigt.

Tabelle 1.

mg cetylschwefelsaures Natrium in 1 ccm physiol. NaCl-Lösung	Gerinnungszeit in Minuten	
	I.	II.
0,00	8 1/2	11
0,05	8	10
0,10	7 1/2	10
0,15	6	9
0,20	6	8
0,25	5 1/2	8
0,3	6	8
0,4	7	8
0,5	7	9
0,6	7	9
0,7	7	9
0,8	7 1/2	9
0,9	7 1/2	9 1/2
1,0	7 1/2	9 1/2

Tabelle 2.

mg cetylschwefelsaures Natrium in 1 ccm physiol. NaCl-Lösung	Gerinnungzeit in Minuten		
	III.	IV.	V.
0,0	8	10	9
1,0	6	7	6
2,0	6 1/2	8	7 1/2
3,0	15	16	18
4,0	18	19	20
5,0	47	50	—
6,0	51	54	—
7,0	90	100	—
8,0	nach drei Std. geronnen		—
9,0	„ „ „ „		—
10,0	„ „ „ „		—

Aus den Tabellen (1 und 2) ist ersichtlich, daß das cetylschwefelsaure Natrium in vitro die Blutgerinnungszeit in kleinen Dosen fördernd, in größeren (über 2 mg) jedoch hemmend beeinflußt. Im letzten Falle ist allerdings die einwirkende Substanzmenge im Verhältnis zu der vorhandenen Blutmenge sehr groß. Das Maximum der gerinnungsfördernden Wirkung scheint bei einem Gehalt von 0,006% (0,25 mg in 4 ccm = 0,06 mg in 1 ccm) aufzutreten.

Der Ausgang dieser Versuche ermutigte nun zur Ausführung von Versuchen am lebenden Organismus, am Kaninchen. Die Ergebnisse sind im anschließenden Abschnitt niedergelegt und besprochen.

II. Versuche mit cetylschwefelsaurem Natrium in vivo.

Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgte bei 20° in den von Elsner, Broser, Bürgel (24) und Oppers (68) benutzten V-förmig gebogenen Glaskapillaren. Die körperwarme Lösung des cetylschwefelsauren Natriums in physiologischer Kochsalzlösung wurde langsam (etwa 2 ccm pro Minute) in eine Ohrvene des Kaninchens injiziert.

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Gesamtübersicht der Versuche in vivo, wobei die angegebenen Gerinnungszeiten jeweils die Mittelwerte aus zwei Einzelbestimmungen sind. (Versuchswerte, bei denen die Einzelbestimmungen keine befriedigende Übereinstimmung zeigten, wurden verworfen.)

Die Tabelle 3 läßt erkennen, daß cetylschwefelsaures Natrium auch in vivo die Blutgerinnung beschleunigt. Die untere Grenze der Wirksamkeit liegt bei 5 mg pro Kaninchen, wobei gerade noch eine kurze Wirkung zu erkennen ist. In einigen Fällen wurden unter den Werten mit verkürzter Gerinnungszeit vereinzelte Werte mit übernormaler Gerinnungszeit beobachtet. Man kann hierfür entweder die weiter unten gegebenen Erklärungsmöglichkeiten heranziehen oder man muß annehmen, daß der Organismus auf die Injektion durch vermehrte Heparin-Ausscheidung reagiert. Zur sicheren Beurteilung dieser Frage, die über das von mir bearbeitete Thema hinausgreift, sind umfangreiche weitere Versuche notwendig.

Nach meinen Versuchsergebnissen wirkt also cetylschwefelsaures Natrium schon in relativ geringen Dosen beim Kaninchen beschleunigend auf die Blutgerinnung. Das Präparat läßt sich unter Umständen als Hämostyptikum verwenden. Bei dem Gedanken an

Tabelle 3.

Kaninchen Nr.	19	24	23	4	18	23	24	10	8	19
Tiergewicht in g	3150	4400	4250	2100	2920	4250	4400	3200	2875	3150
Versuchstag 1938	19. 6.	24. 6.	19. 6.	11. 6.	14. 6.	15. 6.	15. 6.	25. 5.	29. 5.	24. 5.
Injizierte mg	5	10		20		40		100		
Versuch Nr.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Gerinnungszeit vor der Injektion	6	4	8 1/4	4 3/4	4 1/4	8 1/4	4 1/2	5 1/2	2	2 3/4
Gerinnungszeit										
15 Minuten nach der Injektion	**3** 1/2	2	3 1/2	**1** 1/4	4 1/4	6 1/4	**1**	2 1/2	5	1 3/4
30 „ „ „ „	6 1/2	**1** 1/4	6 1/2	1/2	2 3/4	**1** 3/4	1/4	1 1/2	6 1/4	4
60 „ „ „ „	7 1/4	**1** 3/4	**2** 3/4	1/2	**1** 1/4	**1** 1/4	**s**	1	1	2 3/4
120 „ „ „ „	7 1/2	**1**	**4**	3 1/4	**1** 1/2	3/4	**6** 1/2	4 3/4	—	2 3/4
180 „ „ „ „	7	**1** 3/4	**3** 1/4	4 1/4	3	**1** 1/4	**1** 1/4	1/2	6	4
240 „ „ „ „		3 1/2	7 1/2	4 1/4	2 3/4	5 1/4	3	s	2 1/4	15
24 Stunden „ „ „					3 3/4			3 1/2	2 1/4	5
48 „ „ „ „										
Am 4. Tag								1 1/2	3 1/4	6 1/4

s = gerinnt sofort bei der Entnahme.

eine klinische Verwendbarkeit, zum Beispiel bei Hämophilie, den hämorrhagischen Diathesen, bei Leukämie und Aneurysmen, erhebt sich nun noch die Frage nach den toxischen Eigenschaften des cetylschwefelsauren Natriums. Auch hierüber habe ich einige Versuche angestellt, die im nächsten Abschnitt wiedergegeben werden sollen.

Es sei nun erst noch kurz auf einige technische Schwierigkeiten hingewiesen, die vielleicht eine Erklärung für einzelne stark aus der Reihe fallende Werte liefern und deren Auswirkung sich gerade bei Versuchen mit einem gerinnungsfördernden Stoff unangenehm bemerkbar machen.

Das zeitweise auftretende Kollabieren der Venen zwang zur Verwendung von dünnen Nadeln, die eine verhältnismäßig langsame Blutentnahme bedingten. Das Kollabieren der Venen machte eine Punktion erforderlich, die dann nicht wie üblich an der Spitze des Ohres (den Randvenen), sondern an den dickeren Stämmen der Venen vorgenommen werden mußte. Hier ist die Epitheldecke derber und dicker, so daß leicht Epithelteilchen und vor allem Gewebssäfte, die gerinnungshemmend oder fördernd wirken können, mit in die Spritze gelangen.

Um diese Mängel zu beheben und um das Blut direkt in das Gerinnungsröhrchen bringen zu können, wurde von mir versuchsweise eine Änderung des Verfahrens getroffen. Diese weist gegenüber der anderen Methode folgende Vorteile auf: Der Weg von der Vene bis zum Gerinnungsröhrchen bleibt klein; außerdem kommt das Blut vor der Bestimmung mit der Außenluft nicht in Berührung und das Eindringen von Gewebsteilchen oder Gewebssäften wird ausgeschlossen. Ich benutzte in diesem Fall eines der von Elsner, Broser, Bürgel und Oppers beschriebenen Gerinnungsröhrchen (24, 68), bei dem der Einfülltrichter abgeschnitten (Abb. 1) und das übrigbleibende Röhrchen mit Gummimuffen versehen einerseits mit einer Kanüle und andererseits mit der Rekordspritze verbunden war (Abb. 2).

Der Versuch nahm nun folgenden Verlauf:

Die Kanüle wurde mit physiologischer Kochsalzlösung (bis zum Erscheinen derselben in die Kapillare) vollgesaugt (ca. 0,1 bis 0,2 ccm), dann wurde die Nadel in die Vene eingestochen und durch leichten Druck auf den Kolben der Rekordspritze etwa vor der Kanülenöffnung liegende oder beim Einstechen in die Kanüle gelangte Gewebsteilchen mit der physiologischen Kochsalzlösung in die Vene zurückgespült. Hierauf wurde dann durch Anziehen des Kolbens der Spritze die zur Bestimmung nötige Blutmenge in die Kapillare aufgezogen, Kanüle und Spritze danach entfernt und das Röhrchen

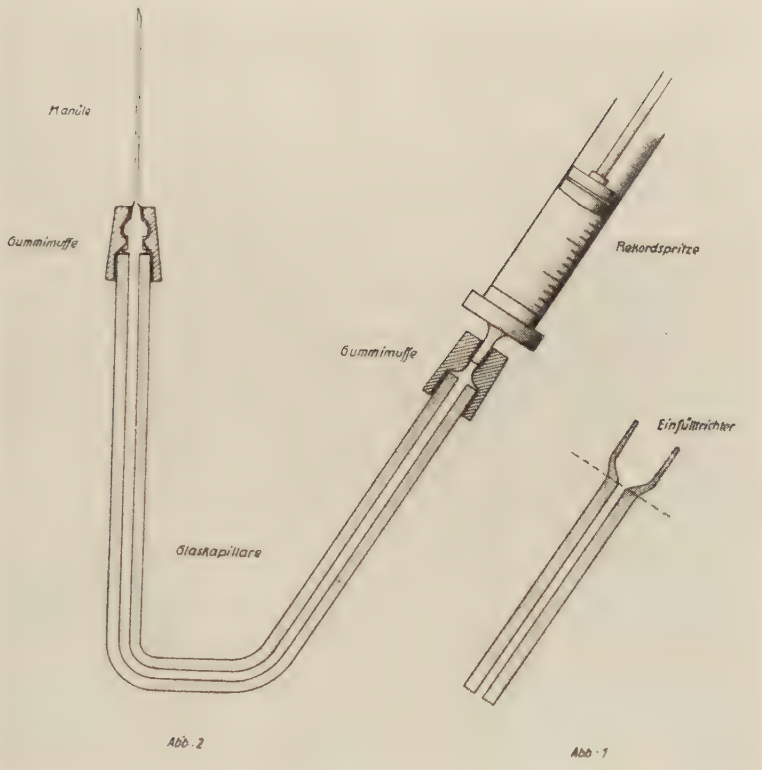
Kanüle
Gummimuffe
Glaskapillare
Gummimuffe
Rekordspritze
Einfülltrichter

Abb. 2

Abb. 1

in die Haltevorrichtung zur Bestimmung der Gerinnungszeit eingespannt.

Ein Versuch nach dieser Methode lieferte folgendes Ergebnis (vgl. dazu Tabelle 3, Versuch IX und X):

Tabelle 4.

Kaninchen 24 am 30. VI. 38	100 mg cetylschwefelsaures Natrium i. v.
Normalgerinnungszeit	5 Minuten
30 Min. n. d. Injektion	2 „
60 „ „ „ „	1 „
120 „ „ „ „	4 1/2 „
180 „ „ „ „	2 1/4 „
240 „ „ „ „	4 „

Auch hierbei zeigt sich ein aus der Reihe fallender Wert in der 2. Stunde.

III. Aufhebung der mit einem Algenstoff hervorgerufenen Gerinnungshemmung durch cetylschwefelsaures Natrium.

Aus den Ergebnissen des vorangehenden Abschnittes ergab sich die Frage, ob das cetylschwefelsaure Natrium auch imstande ist, die durch den Algenstoff aus Delesseria sanguinea (L.) Lamour (24, 25, 26) hervorgerufene gerinnungshemmende Wirkung wieder rückgängig zu machen. Nach meinen Versuchen muß diese Frage bejaht werden.

Vorausgeschickt sei, daß 50 mg des verwendeten Algenstoffes pro Kaninchen genügen, um das innerhalb von 40—60 Minuten nach der Injektion entnommene Blut praktisch ungerinnbar zu machen. Die in den beiden folgenden Tabellen 5 und 6 enthaltenen Werte

Tabelle 5.

50 mg Algenstoff i. v. Blutgerinnungszeit bei 20° C in Minuten.

	Zeit nach Injektion								
	0	15	25	40	70	150	300	390	480
Kaninchen 6 Gewicht 3200 g	3	350	fl	fl	52	30	14	5	2
Kaninchen 15 Gewicht 3480 g	1	fl	fl	fl	26	100 / 20	280 / 5 1/2		
Kaninchen 3 Gewicht 3600 g	6	fl	fl	fl	210				24 Std. / 12

Tabelle 6.

	Zeit nach Injektion							
	0	15	30	60	120	240	360	480
Kaninchen 9 Gewicht 2900 g	2	fl	fl	fl	170	50	37	20
Kaninchen 6 Gewicht 2800 g	8½	fl	fl	460	70	54	25	12

stammen aus Untersuchungen von A. Liedmann, Elsner und Oppers (26). Die Werte der Gerinnungszeiten stellen das Mittel aus zwei Einzelbestimmungen dar. „fl" bedeutet: noch flüssig nach 12 Stunden.

Bei meinen Versuchen wurden zunächst 50 mg desselben Algenstoffes wie bei den Versuchen der Tabelle 5 und 6 langsam in eine Ohrvene injiziert („erste Injektion"). Nach 10 Minuten wurden dann 50 mg cetylschwefelsaures Natrium, gelöst in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, i. v. (2 ccm Min.) gegeben („zweite Injektion"). Die Gerinnungszeiten (Mittel aus zwei Bestimmungen) waren:

Tabelle 7.

Kaninchen 19. Gewicht 3150 g. Versuchstag 27. 6. 38.

Gerinnungszeit vor der Injektion											4¼	Minuten
25	Min.	n.	d.	ersten;	15	Min.	n.	d.	zweiten	Injektion	18½	„
35	„	„	„	„	25	„	„	„	„	„	10	„
50	„	„	„	„	40	„	„	„	„	„	1	Minute
80	„	„	„	„	70	„	„	„	„	„	7½	Minuten
130	„	„	„	„	120	„	„	„	„	„	11	„

Tabelle 8.

Kaninchen 8. Gewicht 2875 g. Versuchstag 30. 6. 38.

Gerinnungszeit vor der Injektion . . . . . 12 Minuten

(Die hohe Normalgerinnungszeit ist wohl als eine Nachwirkung der 100 mg Algenstoff aufzufassen, die das Kaninchen zwei Tage vor meinem Versuchsbeginn erhalten hatte. Um so bemerkenswerter ist jedoch die Wirkung des cetylschwefelsauren Natriums bei dieser schon von vornherein hohen Gerinnungszeit!)

Tabelle 9.

25	Min.	n.	d.	ersten;	15	Min.	n.	d.	zweiten	Injektion	28	Minuten
35	„	„	„	„	25	„	„	„	„	„	18	„
50	„	„	„	„	40	„	„	„	„	„	20	„
80	„	„	„	„	70	„	„	„	„	„	13	„
130	„	„	„	„	120	„	„	„	„	„	20	„
190	„	„	„	„	180	„	„	„	„	„	30	„

Diese beiden Versuche zeigen, daß die Gerinnungszeit nach 25, 35 und 50 Minuten (von der Injektion des Algenstoffes an gerechnet) von Unendlich auf einen meßbaren Wert zurückgeführt wird. Eine praktische Bedeutung wird diesem Befund kaum zuzumessen sein, denn H. Elsner, A. Liedmann und K. Oppers (26) hatten bereits in Thionin ein geeigneteres und vollkommen unschädliches Mittel zur Aufhebung der durch Algenstoff hervorgerufenen Gerinnungshemmung entdeckt. Ich habe trotzdem die beiden vorstehenden Versuche angeführt, weil sie die gerinnungsbeschleunigende Wirkung des cetylschwefelsauren Natriums noch deutlicher beweisen, als es bei den Versuchen des vorangehenden Abschnittes der Fall ist. Da normales Kaninchenblut auch schon eine relativ kurze Gerinnungszeit besitzt, konnte es sich bei den dort gemessenen Werten nur um Zeitdifferenzen von wenigen Minuten handeln. In diesem Abschnitt sind die beobachteten Ergebnisse viel augenfälliger: nicht gerinnendes Blut erhält wieder die Fähigkeit zu gerinnen.

IV. Hämolytische Wirkung von cetylschwefelsaurem Natrium.

Zur Feststellung, ob das cetylschwefelsaure Natrium hämolytisch wirkt, wurden Reagenzglasversuche unter folgenden Versuchsbedingungen durchgeführt:

Jedes der Reagenzgläser enthielt je 1 ccm Substanzlösung mit bekannter Konzentration. Außerdem wurden zur Kontrolle einige Reagenzgläser mit je 1 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung beschickt. Alle Gläser wurden bis zum Zusetzen des Blutes auf einer Temperatur von 37° gehalten.

In jedes der Gläser wurde dann 1 ccm Citratblut gegeben. (Die aus einer Cubitalvene entnommenen 25 ccm Blut wurden in ein Gefäß gefüllt, in dem sich 3 ccm einer 5%igen Natriumcitratlösung + 3 ccm aqua dest. befanden.)

Eintritt von Hämolyse erfolgte in dem Reagenzglas mit:

Tabelle 10.

10,00 mg	sofort beim Zusetzen des Blutes
9,00 mg	sofort beim Zusetzen des Blutes
8,00 mg nach	2 Minuten
7,00 mg nach	2 Minuten
6,00 mg nach	3 Minuten
5,00 mg nach	3 Minuten

Tabelle 10 (Fortsetzung).

4,00 mg nach	4 Minuten
3,00 mg nach	4 Minuten
2,00 mg nach	15 Minuten
1,75 mg nach	240 Minuten
1,50 mg nach	18 Stunden
1,00 mg nach	18 Stunden

Die Zeiten stellen Mittelwerte dar, die aus drei Doppelversuchen gewonnen wurden. Es wurde stets der Zeitpunkt gemessen, an dem erstmalig eine Rotfärbung des Plasmas erkennbar war. Aus diesem Grunde sind die von mir gefundenen Werte nicht mit dem „hämolytischen Index" (48) zu vergleichen.

Nach diesen Versuchen zeigt cetylschwefelsaures Natrium eine hämolytische Wirkung, die allerdings nur in größerer Konzentration (etwa von 1 : 1000 an aufwärts) deutlich in Erscheinung tritt. Ferner zeigte das Plasma von zentrifugiertem Kaninchenblut, das 15 Minuten nach einer Injektion von 50 mg cetylschwefelsaurem Natrium aus der Ohrvene abgezapft wurde, eine schwache rötliche Färbung, so daß eine hämolytische Wirkung des Stoffes auch in vivo außer Zweifel steht. Da aber das Maximum der gerinnungsfördernden Wirkung bei einer Verdünnung von 1 : 17 000 liegt (vgl. S. 3/4), steht die hämolytische Wirkung einer etwaigen Anwendung des cetylschwefelsauren Natriums als Hämostyptikum nicht hindernd im Wege.

V. Wirkung von cetylschwefelsaurem Natrium auf das Blutbild des Kaninchens.

Eine weitere Versuchsreihe sollte die Frage beantworten, ob cetylschwefelsaures Natrium bei intravenöser Injektion eine wesentliche Schädigung des Blutbildes beim Kaninchen hervorruft.

Zu diesem Zweck wurden zweimal je 50 mg (Tabelle 11 und 12) und einmal 100 mg (Tabelle 13) cetylschwefelsaures Natrium intravenös injiziert und nach 2, 4 und 7 Tagen ein Hämogramm aufgenommen. Zum Vergleich seien noch aus der Dissertation von Liedmann (58) einige normale Blutbilder angeführt (Tabelle 14).

Im großen und ganzen scheint cetylschwefelsaures Natrium in Mengen von 50 mg pro Tier, die ja schon ganz erheblich über den Dosen mit optimaler Wirkung liegen, keine schwerwiegende Veränderung des Blutbildes zu verursachen. In allen Fällen wurde

allerdings eine Leukopenie beobachtet. Bei Injektion von 100 mg sind die Schwankungen im Blutbild von länger anhaltender Natur, besonders was die Neutrophilen und Lymphozyten anbetrifft. Jedoch wird auch hier im roten Blutbild vom 4. Tag ab eine Rückkehr zu normalen Werten erkennbar.

Tabelle 11.

Kaninchen Nr. 19. 50 mg cetylschwefelsaures Natrium i. v. am 21. 4. 38.

	Hämoglobin	Erythrozyten in Millionen	Färbe-Index	Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyt.	Monozyten	Bemerkungen
Normal . .	50	3,96	0,62	8800	—	1	5	20	74	—	
am 2. Tag nach d. Inj.	50	4,62	0,54	5600	—	—	5	10	85	—	
am 4. Tag nach d. Inj.	55	4,16	0,67	6500	—	1	1	9	89	—	
am 7. Tag nach d. Inj.	50	3,30	0,75	7800	—	1	12	25	62	—	Polychromasie reichlich Lymphoblasten

Tabelle 12.

Kaninchen Nr. 10. 50 mg cetylschwefelsaures Natrium i. v. am 21. 4. 38.

	Hämoglobin	Erythrozyten in Millionen	Färbe-Index	Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyt.	Monozyten
Normal . . .	69	4,05	0,86	8200	—	—	1	8	89	2
am 2. Tag nach der Inj.	53	3,81	0,43	6200	—	—	5	4	91	—
am 4. Tag nach der Inj.	68	3,01	1,10	8800	1	—	2	11	86	—
am 7. Tag nach der Inj.	60	3,58	0,85	6400	4	—	1	3	92	—

Tabelle 13.

Kaninchen Nr. 6. 100 mg cetylschwefelsaures Natrium i. v. am 26. 4. 38.

	Hämoglobin	Erythrozyten in Millionen	Färbe-Index	Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyt.	Monozyten
Normal . . .	80	5,08	0,80	9400	—	3	5	4	88	—
am 2. Tag nach der Inj.	65	3,17	1,04	4800	1	2	7	4	85	—
am 4. Tag nach der Inj.	65	2,54	1,30	9200	—	3	8	19	70	—
am 7. Tag nach der Inj.	75	4,35	0,87	9400	—	6	14	40	40	—

Tabelle 14.

Datum 1938	Tier Nr.	Hämoglobin	Erythrozyten in Millionen	Färbe-Index	Leukozyten	Eosinophile	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyt.	Monozyten
28. 3.	4	76	6,10	0,62	8900	1	9	28	57	5
28. 3.	8	72	5,98	0,60	8400	1	2	23	70	4
23. 3.	10	84	6,54	0,65	7900	1	—	17	79	3
9. 3.	13	59	5,39	0,54	7900	6	2	22	65	5
23. 3.	16	69	5,83	0,51	8250	1	8	15	70	5
29. 3.	17	70	6,40	0,54	6300	2	1	21	69	7

VI. Die Toxität des cetylschwefelsauren Natriums.

a) Histologische Untersuchung von Leber und Nieren auf toxische Wirkung des cetylschwefelsauren Natriums:

Das bei den Versuchen in vivo dem Organismus zugeführte cetylschwefelsaure Natrium versucht der Körper sofort durch entsprechende Gegenreaktionen zu entgiften. Es ist daher anzunehmen, daß bei diesen Stoffwechselvorgängen sowohl die Leber wie auch die Nieren als Ausscheidungsorgane an dem Abbau des Stoffes beteiligt sind. Eine Schädigung dieser Organe würde sich durch Veränderungen und Beschädigungen des Parenchyms zeigen; die dabei auftretende trübe Schwellung und Verfettung dieser Organe kann histologisch nachgewiesen werden.

Für die Untersuchung benutzte ich zwei Kaninchen, die im Laufe von 2—3 Monaten ca. 200 mg cetylschwefelsaures Natrium i. v. erhalten hatten. Ich stellte von der Leber und von den Nieren Mikrotomschnitte her. Die Schnitte wurden mit Hämalaun, Eosin und zum Nachweis der Verfettung mit Sudan III gefärbt.

Kaninchen 19:

1. Dosis am 21. 4. 38	50 mg
2. Dosis am 24. 5. 38	100 „
3. Dosis am 19. 6. 38	5 „
4. Dosis am 27. 6. 38	50 „
5. Dosis am 30. 6. 38	50 „
zusammen	255 mg

Die histologische Untersuchung ergab:

Leber:

Die Glissonsche Kapsel ist verdickt und zeigt massenhaft Einlagerung von Leukozyten. Vereinzelt sind Erythrozyten in den Disséschen Spalten zu finden. Anzeichen, die für eine Verfettung sprechen können, sind nicht vorhanden.

Niere:

Die Glomeruli und die geraden Harnkanälchen zeigen eine starke Leukozyteninfiltration. Eine trübe Schwellung ist nicht vorhanden, auch sind keine Anzeichen einer Verfettung zu sehen.

Die histologischen Schnitte von Leber und Nieren zeigen keine Indikationen für eine Bindegewebsentwicklung. Die Zeichnung ist klar und regelmäßig.

Kaninchen 24:

1. Dosis am 15. 6. 38	40 mg
2. Dosis am 24. 6. 38	10 „
3. Dosis am 30. 6. 38	150 „
zusammen	200 mg

Die histologische Untersuchung ergab:

Leber:

Die Glissonsche Kapsel ist verdickt und zeigt massenhaft Einlagerung von Leukozyten. Vereinzelt findet man in den Disséschen Spalten Erythrozyten. Anzeichen, die für eine Verfettung sprechen könnten, sind nicht vorhanden.

Niere:

Die Glomeruli und geraden Harnkanälchen zeigen eine starke Leukozyteninfiltration (die jedoch geringer ist als bei Kaninchen 19). An einer Stelle sind einige Fibrozyten in der Bowmannschen Kapsel zu finden. Eine trübe Schwellung ist nicht vorhanden, auch sind keine Anzeichen einer Verfettung zu sehen.

Die Zeichnung der histologischen Schnitte von Leber und Niere ist klar und regelmäßig.

b) Ergebnis der Besichtigung der Injektionsstellen an den Ohren der Kaninchen:

Die Ohren derjenigen Kaninchen, die cetylschwefelsaures Natrium in Dosen von 100 mg und mehr bekommen hatten, wiesen nach 4—6 Wochen geringfügige bis mittelschwere Nekrosen an den Injektionsstellen auf, die jedoch im Verlauf von einem halben Jahr unter Abstoßung einer etwa einpfennig- bis zehnpfenniggroßen Stelle gut abheilten.

Die Ohren derjenigen Kaninchen, die Dosen von weniger als 100 mg cetylschwefelsaures Natrium erhielten, zeigten keinen Befund.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das cetylschwefelsaure Natrium in größerer Konzentration, vor allem an den Injektionsstellen, schädigend wirkt. In den histologischen Schnitten ist, außer in dem Nierenschnitt von Kaninchen 24, wo die Indikation für eine Entwicklung von Bindegewebe durch die an einer Stelle gefundenen Fibrozyten gegeben ist, keine toxische Wirkung nachweisbar. Todesfälle waren bei insgesamt 15 Versuchen in keinem Falle zu verzeichnen.

C. Literaturangaben über Stoffe, welche die Blutgerinnung fördern.

Nach Feststellung der gerinnungsfördernden Wirkung des cetylschwefelsauren Natriums erscheint es mir von Interesse, einmal alle die in der Literatur verstreuten Angaben zusammenzustellen, in denen über eine Gerinnungsbeschleunigung durch bestimmte Stoffe berichtet wird. Eine absolute Vollständigkeit konnte nicht erreicht werden; immerhin glaube ich, die wichtigsten Angaben erfaßt zu haben. Die gerinnungsfördernden Stoffe wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

A. Anorganische Stoffe.
B. Organische Verbindungen bekannter Konstitution.
C. Weitere organische Stofffe pflanzlichen Ursprungs.
D. Weitere organische Präparate tierischen Ursprungs.

Bei vielen Stoffen der nachfolgenden Zusammenstellung findet man ähnliche Verhältnisse wie beim cetylschwefelsauren Natrium: in kleinen Dosen Gerinnungsbeschleunigung, in höheren Dosen aber Unregelmäßigkeiten beim Gerinnungsvorgang. Vielfach handelt es sich um ausgesprochen toxische Substanzen. Von organischen Verbindungen mit bekannter Konstitution scheint nur das Euphyllin (Theophyllin-Äthylendiamin) mit dem cetylschwefelsaurem Natrium — was die Wirkung und die Anwendbarkeit anbelangt — vergleichbar zu sein. Euphyllin wirkt aber in vitro gerinnungshemmend.

A. Anorganische Stoffe.

Stoff	Wirkung
Calciumchlorid	Bei intravenöser Verabreichnung nimmt nach 1 Stunde der Kalkgehalt, der Fibrinogen- und Thrombingehalt des Blutes zu, die Senkungsgeschwindigkeit der Roten wird beschleunigt, die Gerinnungs- und Blutungszeit verkürzt und die Thrombozytenzahl nimmt ab. Nach 3—24 Stunden wird die Norm wieder erreicht (2, 8, 50, 54, 62). Hypertonische Lösungen per os oder i. v. verabreicht, beschleunigen die Gerinnung (27, 76, 82, 83, 91).
Ringerlösung	Gerinnungsbeschleunigung, die in den ersten 15 Minuten nach der Injektion am größten ist und 1 bis 2 Stunden anhält (87).

Stoff	Wirkung
Schwefel	Soll in bestimmten Dosen die Gerinnungszeit des Blutes steigern (18).

B. Organische Verbindungen bekannter Konstitution.

Ephedrinchlorhydrat	In vitro keine Wirkung. In vivo tritt bei 10—20 mg i. v. gegeben eine Beschleunigung der Gerinnungszeit ein. Höhere Dosen (30—40 mg) rufen Verlangsamung hervor (54).
Nicotin	0,5—5,0 mg/kg Subcutan gegeben, wirken beschleunigend. Größere Dosen verlangsamen die Gerinnung (86).
Strophantin	Wirkt beschleunigend in vivo. In vitro zeigen sich keine Veränderungen (88).
Adrenalin	Wirkt beschleunigend nach i. v. Injektionen (36).
Lecithin	Fördert die Blutgerinnung (94).
Cephalin	Fördert die Blutgerinnung (94).
p-Oxybenzylguanidin	Bei thyreoidektomierten Tieren zeigte sich eine gerinnungsfördernde Wirkung deutlicher als bei normalen (53).
Guanidinderivate	Beschleunigung durch subtoxische Dosen. Bei Steigerung der Dosis tritt Hemmung der Blutgerinnung ein. In vitro wirken alle Substanzen gerinnungshemmend (52).
Coramin	Wirkt beim Kaninchen in Dosen von 0,01 bis 0,2 g/kg gerinnungsbeschleunigend. In größeren Dosen Herabsetzung der Gerinnungsbeschleunigung (80).
Cardiazol	Wirkt erst hemmend, dann beschleunigend auf die Blutgerinnung (80).
Milchsäure	Verkürzt die Gerinnungszeit in geringer Konzentration (83).
Monojodessigsaures Natrium	Bewirkt bei Zusatz in niederen Konzentrationen eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit (81).
Gallensäuren	Gerinnungsfördernde Wirkung durch Erregung der betreffenden Sympathicusfasern. Auch spielen die Leberzellen eine gewisse Rolle mit (37, 38).
Glykokoll	Subcutane Injektionen von 2—4 mg/kg beschleunigen beim Kaninchen die Koagulation des recalzifizierten Oxalatplasmas. Die Beschleunigung tritt 15—30 Minuten nach der Injektion auf, erreicht ihr Maximum nach ½—2 Stunden und kehrt dann allmählich zur Norm zurück (93).
Phenole	Wirken gerinnungsfördernd auf Serumalbumine (89).
Diphenole (Hydrochinon, Brenzkatechin, Resorcin)	Wirken gerinnungsfördernd auf Serumalbumine (89).

Stoff	Wirkung
Pyrogallol	Wirkt gerinnungsfördernd auf Serumalbumine (89).
Alkohol	Fördert in kleinen Dosen (von 0,1—0,5 ccm/kg) die Blutgerinnung, wirkt jedoch in größeren Dosen (über 10%) hemmend (80).
prim. Oktylalkohol	Vorschlag zur Injektion bei hämorrhagischer Diathese von 15 ccm einer 10% Äthylalkohollösung, die mit Oktylalkohol gesättigt ist. Es tritt eine Beschleunigung der Gerinnung ein. Es bessert sich die Neigung zu Blutungen (18).
Campher	Wirkt beim Kaninchen in Dosen von 0,01 bis 0,2 g/kg gerinnungsbeschleunigend und ist auch in größeren Dosen wirksam (80).
Ringerlösung und Stärke	Körperwarme Ringerlösung mit Zusatz von 4 bis 6% Stärke wirkt gerinnungsbeschleunigend beim Kaninchen in einer Dosis von 50 ccm/kg (87).
Kolloidales Crotonöl	Bei Anwendung von einem Tropfen Crotonöl in 100 ccm einer 2%igen Gelatinelösung ist das Blut in den ersten Stunden vermehrt gerinnbar. Die Hauptwirkung erstreckt sich auf das RES (23).
Adrenalinhydrochlorid	Bewirkt in Verabreichung von geringen Dosen i. v. eine Gerinnungsbeschleunigung (93).
Calciumgluconat	10 ccm 10%ige $CaCl_2$-Lösung + 10%igem Ca „Sandoz" i. v. verkürzt die Blutgerinnungszeit eine Stunde nach der Injektion auf die Hälfte. Nach 2 Stunden Rückkehr zu normalen Werten, die in 3 Stunden erreicht werden. Nach 24 Stunden keine Veränderungen mehr (49).
Calciumcolcat	[illegible] wirkt gerinnungsbeschleunigend auf $^1/_3$—$^1/_2$ der normalen Zeit (61).
Calcium lacticum	Wirkt per os in bestimmten Dosen dargereicht gerinnungsbeschleunigend (22).
Calcium + Gummilösung	Soll gerinnungsfördernd wirken (82).
Natriumcitrat	Intravenöse Verabreichung von 0,5 g beim Hund, 3—6 g in 30%iger Lösung beim Menschen bewirkt fortschreitende Verkürzung der Gerinnung, die nach einer Stunde maximal ist. Die Wirkung soll bis 24 Stunden anhalten (44, 65, 74, 75).
Äther	1—5% beschleunigen die Gerinnung. Über 10% tritt Hemmung ein (80).
Theophyllin	Wirkt gerinnungsbeschleunigend (63).
Euphyllin (Theophyllin-Äthylendiamin)	Wirkt [illegible] gerinnungsbeschleunigend. Per os gegeben Beschleunigung [illegible] in großen Dosen. Maximalwirkung nach 6—7 Stunden. Abklingen nach 20—24 Stunden (1, 27, 63, 67).
Pentamethylendiamin	Wirkt gerinnungsbeschleunigend (63).
Diäthylendiamin	Wirkt gerinnungsbeschleunigend (63).

Stoff	Wirkung
l-Ascorbinsäure	Intravenöse Injektionen von 4,5—25 mg/kg bewirken eine Beschleunigung der Blutgerinnung im Mittel auf 40% des Ausgangswertes. Gerinnungszeit nähert sich nach der ersten Stunde wieder der Norm (35).
Vigantol	Bei täglicher Verabreichung kommt es vom 5. oder 6. Tag ab zu einer Beschleunigung der Blutgerinnung (3, 78).
„Nateina"	Ist ein Gemisch von Vitamin A, B, C, D mit Calciumphosphat und Milchzucker. Es bewirkt in Hämophiliefällen eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit von 5 Stunden auf $1^3/_4$ Stunde (66).
Antipyrin	Wirkt gerinnungsfördernd (89).

C. Weitere organische Stoffe pflanzlicher Herkunft.

Alkaloidpräparat aus:	
Ceanotus americanus	Verkürzt die Gerinnungszeit um 20%. Die Wirkung klingt nach ½—1 Stunde ab (31).
Ceanothyn	Setzt die Gerinnungszeit bei oraler Gabe herab (19).
Harmin	Wirkt in kleinen bis großen Dosen beim Kaninchen gerinnungsfördernd. Im Reagensglas dem Blut zugefügt keine Wirkung. Nach Resektion der Nervi splanchnici keine Wirkung (40).
Ringerlösung + Gummi arabicum	Körperwarme Ringerlösung mit Zusatz von 4 bis 6% Gummi arabicum wirkt gerinnungsbeschleunigend in einer Dosis von 50 ccm/kg beim Kaninchen. Die Dauer der Gerinnungsbeschleunigung ist um so länger, je größer die Konzentration der zugesetzten Substanz ist (87).
Wäßriger Auszug des Wasserpfeffers (Polygonum hydropiper)	Bewirkt Blutstillung (73).
Pektin	Durch 10 ccm einer 1%igen Galakturonsäurelösung i. m. gegeben, soll der Gerinnungsbeginn schon nach 5 Minuten von 5 Minuten auf 3 Minuten, das Gerinnungsende von 6,15 Minuten auf 5 Minuten herabgesetzt werden können. Nach 1 Stunde soll der Gerinnungsbeginn nach 0,30 Minuten, das Ende nach 1 Minute gewesen sein. Nach $2^1/_2$ Stunden sollen die Gerinnungszeiten wieder normal sein (70). In vitro wird die Gerinnungszeit nicht abgekürzt. In hohen Dosen soll sogar eine Gerinnungsverzögerung eintreten (14).
Gentianapektin	Soll in vivo gerinnungsfördernd wirken, während in vitro keine Wirkung beobachtet wurde (28).

Stoff	Wirkung
Sangostop	Peroral, subcutan, intramuskulär gegeben, tritt eine gerinnungsbeschleunigende Wirkung nach 3 Stunden für 2 Stunden Dauer ein. Nach i. v. Injektion tritt die Wirkung sofort ein und hält für viele Stunden an (13). (Vgl. dagegen die negativen Ergebnisse von Bürgel (14).)
Kongorot	Beschleunigt die Blutgerinnung nach i. v. Injektion (5).

D. Weitere organische Präparate tierischen Ursprungs.

Gift der australischen Tigerschlange	Lösungen 1:5000 wirken stark gerinnungsbeschleunigend (72).
Gift der Schlangengattung Bothrops	In kleinen Dosen gerinnungsbeschleunigend. In großen Dosen hemmend. Keine hämolytischen Wirkungen (47).
Progynon	Wirkt beschleunigend auf die Blutgerinnung (4).
Paroidin	Nach i. v. Injektion von 7—15 E Paroidin (pro kg Körpergewicht) tritt eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit ein, die ihr Maximum nach 15—45 Minuten erreicht, dann langsam wieder abklingt und nach 3 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt (12).
Parathormon	Nach i. v. Injektion von 3—10 E Parathormon (pro kg Körpergewicht) tritt eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit ein, die ihr Maximum nach 15—45 Minuten erreicht, dann langsam wieder abklingt, und nach 3 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt (12).
Nebenschilddrüsenextrakt	Eine einmalige Injektion i. m. von 10 E/kg ruft beim Kaninchen eine Blutgerinnungsbeschleunigung hervor, die 7 Stunden nach der Injektion noch nachweisbar ist. Gerinnungsbeschleunigung auch dann, wenn die Injektion in 2tägigen Intervallen 3—20mal wiederholt werden (95).
Follikelhormon	Verkürzt die Gerinnungszeit (60).
Corpus luteum-Hormon	Zeigt wechselnde Wirkung auf die Gerinnungszeit (60).
HVL Hormone	Nur über die Ovarien wirksam; sie bedingen durch Stimulierung der Follikelproduktion eine Verkürzung der Gerinnungszeit (60).
Parathyreoidea Extrakte	10 E/kg i. m. gegeben, bewirken Beschleunigung der Blutgerinnungszeit. Die Verkürzung ist noch 8 Stunden nach der Injektion nachweisbar, während 48 Stunden nach der Injektion eine Verlängerung zu beobachten ist. 10 E/kg i. v. gegeben, bewirkt zunächst eine Verkürzung der Gerinnungszeit, aber schon 8 Stunden nach der Injektion zeigt sich eine Verlängerung und nach 48 Stunden ist die Gerinnungszeit wieder normal (96).

Stoff	Wirkung
Lungenextrakte	Wirken stark gerinnungsfördernd, entsprechend ihrem Gehalt an thromboplastischen Substanzen (71).
Organextrakte	Ordnet man Extrakte aus Hühnerorganen nach ihrer gerinnungsfördernden Wirkung, indem man mit den aktivsten beginnt, dann erhält man folgende Reihe: Lunge, Muskel, Herz, Niere, Milz, Gehirn, Leber (30).
„Stagnin“	Gewonnen durch Autolyse des Milzgewebes. Es soll gerinnungsfördernd wirken (56).
Milzextrakt „Prosplen“	Verkürzt die Blutgerinnung bei hohem Ausgangswert nach der Injektion, bei niedrigem Ausgangswert verlängert es diese (34).
Thymusextrakt aus embryonalen Organen	Wirkt gerinnungsfördernd (64).
Clauden Koagulen Thrombin Opostatin Lienalin Thrombogen Fibrogen Medulan	Bei i. v. Injektion von 0,5 ccm/kg Kaninchen nimmt die gerinnungsfördernde Wirkung der Präparate in der angeführten Reihenfolge zu (27, 41). Ein Teil der Präparate wirkt nur in vivo, nicht aber in vitro (vgl. 14).
Manetol „Bayer“ Rückenmarkextrakt	Die hämostastische Wirkung entwickelt sich sehr langsam, erschöpft sich jedoch erst 42 Stunden nach der Injektion (92). Verkürzt bei i. m. Injektion die Blutungszeit (51, 69).
Rückenmarkextrakt	Gerinnungsförderung erreicht beim Kaninchen nach Injektionen unter 3 ccm nach 45 Minuten ihren Höhepunkt. Bei Injektion von 3 ccm, entsprechend 1 g Organbrei, kam es zum Tode unter Krämpfen (42).
Pituitrin	Durch mehrfache Zufuhr kann die Blutgerinnung beschleunigt werden (53).
Ringerlösung + Gelatine	Wirkt gerinnungsbeschleunigend in einer Dosis von 50 ccm/kg Kaninchen als körperwarme Ringerlösung mit Zusatz von 1—4% Gelatine. Dauer der Gerinnungsbeschleunigung ist um so länger, je größer die Konzentration der zugesetzten Substanz ist (87).
Gelatine	Intramuskulär injiziert verkürzt die Gerinnungs- und Blutungszeit (11). Subcutane und i. v. Injektionen von bestimmter Menge sollen die Gerinnungszeit beträchtlich verkürzen. Die Dauer dre Wirkung soll mehrere Tage anhlten (9, 10, 15, 55). 15 kg schweren Hunden wurden 80—400 ccm 8%ige Gelatinelösung i. v. injiziert. Das Blut gerann nach 10 Sekunden (20).

Stoff	Wirkung
	Die gerinnungshemmende Wirkung des Peptons wird bei nachfolgender Injektion von 0,4 g/kg Gelatine wieder aufgehoben (20). Ebenso Wiederherstellung der Gerinnungsfähigkeit durch Gelatineinjektion nach vorhergegangener Hirudininjektion (46, 79). Die gerinnungsfördernde Wirkung der Gelatine soll lediglich auf dem Calciumgehalt der Gelatine beruhen (16, 33, 46, 77).
Frauenmilch	Die gerinnungsfördernde Wirkung wird einer Substanz mit Thrombokinase-Natur zugeschrieben (43).
Tetrodotoxin (aus Kugelfischen)	Kleine Dosen (0,005—0,01 mg/kg) i. v. gegeben, bewirken eine Beschleunigung der Gerinnung. Große Dosen (0,3—0,5 mg) bewirken das Gegenteil. In vitro ist der Stoff ohne Wirkung auf den Gerinnungsvorgang. Nach Ausschaltung beider Nervi splanchnici ist die Wirkung beträchtlich abgeschwächt (39).
Harn	Normaler Harn wirkt mehr oder weniger auf die Blutgerinnung beschleunigend (85).
Speichel	Fördert die Blutgerinnung (6, 84).

D. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Cetylschwefelsaures Natrium ($CH_3 \cdot (CH_2)_{14} \cdot CH_2 \cdot O \cdot SO_3Na$) beschleunigt in vitro in geringer Konzentration die Blutgerinnung; das Maximum der gerinnungsfördernden Wirkung tritt ungefähr bei einem Gehalt von 0,006% (6 mg-%) ein.
2. Durch intravenöse Injektion von etwa 2—10 mg kg wird beim Kaninchen vorübergehend die Blutgerinnungszeit ganz erheblich herabgesetzt; bei höheren Dosen treten Unregelmäßigkeiten in der Blutgerinnung auf.
3. Bei Kaninchen, deren Blut durch Injektion eines gerinnungshemmenden Algenstoffes ungerinnbar gemacht worden war, konnte die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch intravenöse Injection von cetylschwefelsaurem Natrium wieder hergestellt werden.
4. Cetylschwefelsaures Natrium wirkt in Konzentration von 1:1000 an aufwärts deutlich hämolysierend.
5. Cetylschwefelsaures Natrium löst beim Kaninchen in geringen Dosen (50 mg pro Tier) keine schwerwiegenden Schädigungen des Blutbildes aus; die histologische Untersuchung von Leber

und Niere nach intravenöser Injektion von 200 mg pro Tier zeigte ebenfalls keine ernsthafte toxische Schädigung. Die bei höheren Dosen (100 mg pro Tier) an der Injektionsstelle auftretenden Nekrosen zeigen aber, daß das Präparat bei intravenöser Injektion nicht als vollkommen ungiftig angesehen werden darf.

6. An Hand der Literatur werden andere Stoffe mit gerinnungsfördernder Wirkung zusammengestellt.

Herrn Dr. H. Elsner spreche ich für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die Unterstützung bei ihrer Durchführung meinen verbindlichsten Dank aus.

Literatur.

1. Addicks, K., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 117 (1922); Ber. Physiol. **15**, 544 (1922).
2. Addis, F., Quart. J. Med. **1909** II, 149; Zbl. Physiol. **23**, 569 (1909).
3. Babasaki, Y., Fol. pharmacol. jap. **14** (1932); Ber. Physiol. **67**, 691 (1932).
4. Bablik, Chr., Münch. med. Wschr. **1935** II, 1679; Ber. Physiol. **91**, 582 (1936).
5. Behr, C. H., Klin. Wschr. **1934** I, 300; Ber. Pysiol. **80**, 86 (1934).
6. Bellis, C. J., Scott, F. H., Porc. Soc. exp. Biol. a. Med. **30**, 1373 (1933); Ber. Physiol. **75**, 670.
7. Bergström, S., Z. f. physiol. Chem. **163**, 238 (1936).
8. Blühendorn, Med. Klin. **1913**, 423.
9. Boggs, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 539; Ergeb. physiol. 4. Jahrg. 1, 2 (1905).
10. v. Boltenstern, Würzb. Abhandl. 3 H. 5.
11. Bónis Istrán, Orvsképzés 25, Kétly-Sonderh., 109—116 (1935) (Ungarisch); Ber. Physiol. **91**, 340 (1936).
12. Bonnyns, Raymond, Arch. internat. Physiol. **40**, 189 (1934); Ber. Physiol. **87**, 378 (1935).
13. Brahn, B., A. Klavenbeek und T. Langer, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1935**, 4362 u. dtsch. Zusammenfassung 4365 (Holländisch); Ber. Physiol. **91**, 140 (1936).
14. Bürgel, E., Diss. Berlin 1937.
15. Carnot, C. r. soc. biol. **48**, 758; Ergebn. physiol. 4. Jahrg. 1, 2 (1905).
16. Cesana, G., Arch. di Fisiol. **5**, 425 (1908); Zbl. Physiol. **22**, 741 (1908).
17. Chargaff, E., F. W. Bancroft, M. Stanley-Brown, J. biol. Chem. **115**, 155 (1936).
18. Clerc, A., J. Sterne, J. Delamare et R. Paris, Presse méd. **1936** II, 1681; Ber. Physiol. **98**, 345 (1937).
19. Connery, J. E., and M. H. Tewksbury, J. amer. pharmaceut. Assoc. **20**, 1287 (1931); Ber. Physiol. **66**, 512 (1932).
20. Dastreu. Florescо, C. r. soc. biol. **48**, 243 u. 358; Arch. de physiol. **28**, 402; Ergebn. physiol. 4. Jahrg. 1, 2 (1905).
21. v. Demole, M. Reinert, Arch. f. exper. Path. **158**, 211 (1930).
22. Denk und Hellmann, Mitt. Grenzg. Med. u. Chir. **20**, 218 (1909); Ergebn. physiol. **28**, 594 (1929).
23. Dolfini, G., e G. Zanettin, Arch. Sci. med. **54**, 337 (1930); Ber. Physiol. **58**, 206 (1931).
24. Elsner, H., Broser, W., Bürgel, E., Ztschr. f. physiol. Chem. **246**, 244 (1937).
25. Elsner, H., Ztschr. f. physiol. Chem. **252**, 196 (1938).

26. Elsner, H., A. Liedmann, K. Oppers, Arch. f. exper. Path. Pharm. **190**, 510 (1938).
27. Elving, H., Finska Läk. sällsk. Hdl. **63**, 551 (1921); Ergebn. physiol. **28**, 594 (1929).
28. Feißly, C. r. Soc. Biol. **92**, 319 (1925); Ber. Physiol. **31**, 583 (1925); Ergebn. physiol. **28**, 596 (1929).
29. „Fewa", hergestellt von der Böhme-Fettchemie G.m.b.H., Chemnitz.
30. Fischer, A., Biochem. Z. **278**, 334 (1935); Ber. Physiol. **89**, 357 (1935/36).
31. Giordano, A. A. S., and Dwight L. Wilbur, Arch. of otolaryngol **Bd. 7**, Nr. 6, 618 (1928); Ber. Physiol. **47**, 680 (1928/29).
32. Götting, Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr. 33, 955; Ergebn. physiol. **28**, 594 (1929).
33. Grau, Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 150 (1911); Dtsch. med. Wschr. **1910**, Nr. 27.
34. Haenlein, E. und E. Schliephake, Klin. Wschr. **1935** I, 79; Ber. Physiol. **86**, 93 (1935).
35. Hanut, Ch.-J., C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 1338 (1936); Ber. Physiol. **95**, 206 (1936).
36. Ischikawa, K., Fol. endocrin. jap. **5**, dtsch. Zusammenfassung 87 (1929) (Japanisch); Ber. Physiol. **55**, 235 (1930).
37. Inaba, Minoru, Okayama-Igakkai-Zasshi **47**, 1731, dtsch. Zusammenfassung 1731 (1935) (Japanisch); Ber. Physiol. **91**, 340 (1936).
38. Derselbe, Okayama-Igakkai-Zasshi **47**, 2241, dtsch. Zusammenfassung 2241 (1935) (Japanisch); Ber. Physiol. **91**, 341 (1936).
39. Derselbe, Okayama-Igakkai-Zasshi, **47**, 3348, dtsch. Zusammenfassung 3348 (1935) (Japanisch); Ber. Physiol. **93**, 424 (1936).
40. Derselbe, Fol. pharmacol. jap. **22**, 14 (1936) (Japanisch); Ber. Physiol. **93**, 665 (1936).
41. Inui, Yoshitaro, Mitt. med. Akad. Kioto **18**, 555 u. dtsch. Zusammenfassung 800 (1936) (Japanisch); Ber. Physiol. **101**, 278 (1937).
42. Derselbe, Mitt. med. Akad. Kioto **18**, 517 u. dtsch. Zusammenfassung 797 (1936) (Japanisch); Ber. Physiol. **101**, 278 (1937).
43. Jacoby, M. u. S. Adler, Enzymologia (Haag) **1**, 373 (1937); Ber. Physiol. **101**, 278 (1937).
44. Joannides, Minas, Arch. of internat. med. **37** Nr. 2, 248 (1926); Ber. Physiol. **36**, 899 (1926).
45. Jorpes, E., S. Bergström, Ztschr. f. physiol. Chem. **244**, 253 (1936).
46. Kaposi, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, 373; Zbl. Physiol. **19**, 913 (1905).
47. v. Klobusitzky, D., Naunyn-Schmiedebergs Arch. **179**, 204 (1935); Ber. Physiol. **92**, 176 (1936).
48. Kobert, R., Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **22**, 203 (1912). (1905).
49. Kormos, Árpád, Orvosképzés **25**, Kétly-Sonderh. **127** (1935) (Ungarisch); Ber. Physiol. **91**, 140 (1936).
50. Derselbe, Z. exper. Med. **98**, 383 (1936); Ber. Physiol. **95**, 56 (1936).
51. Kretschmar, J., Wien. med. Wschr. **87**, 1119 (1937); C. **1938** I, 100.
52. Kuroda, Akio, Fol. pharmacol. jap. **19**, 18 (1934); Ber. Physiol. **83**, 451 (1935).

53. Derselbe, Jap. J. med. Sci. Trans. IV Pharmacol **8**, 129 (1935); Ber. Physiol. **92**, 600 (1936).
54. La Barre, J. et André Allard, Arch. internat. Pharmacodynamie **51**, 93 (1935); Ber. Physiol. **90**, 313 (1936).
55. Lancereaux u. Paulesco, Journ. de méd. int. **231** (1898); Ergebn. physiol. 4. Jahrg. 1, 2 413 (1905).
56. Landau, Berlin. klin. Wschr. **1904**, Nr. 22; Ergebn. physiol. 4. Jahrg. 1, 2 416 (1905).
57. van Lier, Bruns' Beitr. **79**.
58. Liedmann, A., Noch nicht veröffentlichte Dissertation.
59. Lunde, G., E. Heen, E. Oy, Ztschr. f. physiol. Chem. **247**, 189 (1937).
60. Marchisio, Voncenzo, Soc. piemont. Ostetr. **2**, 1175 (1934); Ber. Physiol. **85**, 158 (1935).
61. Mazza, Paolo, Boll. d. Soc. Ital. di Biol. Sperim. **3**, 250 (1928); Ber. Physiol. **47**, 598 (1928/29).
62. Mayer, A., C. r. Soc. Biol. **63**, 658 (1907).
63. Meißner, R., Biochem. Zeitschr. **120**, 197 (1921); Ber. Physiol. **9**, 587 (1922).
64. Mendeleef, P., C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 1219 (1934); Ber. Physiol. **85**, 572 (1935).
65. Neuhof and Hirshfeld, Ann. Surg. **76**, 1 (1922); Ergebn. Physiol. **28**, 595 (1929).
66. Niekau, B., Klin. Wschr. **7**, 590 (1928); Ergebn. Physiol. **28**, 596 (1929).
67. Nonnenbruch, W. Szyszka, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 174 (1920); Ber. Physiol **5**, 503 (1920).
68. Oppers, K., Tierversuche mit blutgerinnungshemmenden Stoffen an Kaninchen. Diss. (Berlin 1938).
69. Riegg, H., Münch. med. Wschr. **84**, 1368 (1937); C. **1937** II. 2705.
70. Riesser, O., A. Nagel, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **179**, 748 (1935); Ber. Physiol. **92**, 421 (1936).
71. Roger, H., et L. Binet, Auszug des Vortrages, gehalten auf dem XII. Intern. Physiologen-Kongreß in Stockholm, 3.—6. 8. 1926, S. 140 (1926); Ber. Physiol. **40**, 402 (1927).
72. Rosenfeld, S., and Sidney Edward Lenke, Amer. J. med. Sci. **190**, 779 (1935); Ber. Physiol. **92**, 511 (1936).
73. Rossisski, D. M., Kasanski medizinski Shurnal **30**, 448 (1934).
74. Rosenthal, N., and G. Baehr, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 130 (1922); Ber. Physiol. **18**, 360 (1923).
75. Rosenthal, N., and G. Baehr, Arch. int. Med. **33**, 535 (1924); Ber. Physiol. **7**, 513 (1921).
76. Schenk, P., Z. exper. Med. **11**, 166 (1920); Ber. Physiol. **5**, 504 (1921).
77. Schmerz und Wischo, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, 373; Zbl. Physiol. **30**, 90 (1918).
78. Selye, H., Klin. Wschr. **7**, Nr. 39 (1928); Ergebn. Physiol. **28**, 596 (1929).
79. Steensma, Nederl. Tijschrift v. Geneeskde **1**, 1208 (1902). Zit. nach Centralblatt f. Physiol.; Ergebn. Physiol. 4. Jahrg. 1, 2 414 (1905).
80. Shinozaki, Kenkichi, Okayama-Igakkai-Zasshi **43**, 1062 u. dtsch. Zusammenfassung 1076 (1931) (Japanisch); Ber. Physiol. **63**, 400 (1931/32).
81. Stuber, B. und K. Lang, Pflügers Arch. **230**, 465 (1932); Ber. Physiol. **70**, 111 (1933).

82. Szenes, A., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32**, 627 (1920); Ber. Physiol. **6**, 401 (1920).
83. Takashima, M., Acta Scholae med. Kioto **16**, 203 (1933); Ber. Physiol. **78**, 271 (1934).
84. Derselbe, Akta Scholae med. Kioto **16**, 107 (1933); Ber. Physiol. **76**, 100.
85. Derselbe, Akta Scholae med. Kioto **16**, 221 (1933); Ber. Physiol. **78**, 272 (1934).
86. Takatsuki, S., Jap. J. med. Sci. Trans. IV. Pharmacol. **5**, 71 (1931); Ber. Physiol. **66**, 509 (1932).
87. Takeda, M., Fol. pharmacol. jap. **8**, H. 4; engl. Zusammenfassung 3—4 (1929) (Japanisch); Ber. Physiol. **52**, 114 (1929).
88. Tanaka, H., Okayama-Igakkai-Zasshi **40**, 1817 u. dtsch. Zusammenfassung 1826 (1928) (Japanisch); Ber. Physiol. **48**, 837 (1929).
89. Testoni, P., Arch. di fifiol. **24**, 192 u. 210 (1926); Ber. Physiol. **37**, 233 (1926).
90. Tollens-Elsner, Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate, 4. Aufl. (Leipzig 1935), S. 596.
91. v. d. Velden, R., Münch. med. Wschr. **1909**, 197. Z. exper. Path. u. Ther. **7**, 290 u. **8**, 484 (1909); Ergebn. Physiol. **28**, 594 (1929).
92. de Weerdt, W., Ann. Soc. Sci. Bruxelles, II, **57**, 167 (1937); Ber. Physiol. **102**, 656 (1937/38).
93. Zunz, E., Arch. de Physiol. **5**, 518 (1929); Ber. Physiol. **54**, 483 (1930).
94. Derselbe, Arch. internat. de physiol. **18**, 116 (1921); Ber. Physiol. **12**, 383 (1922).
95. Derselbe, Arch. internat. Physiol. **43**, 327 (1936); Ber. Physiol. **97**, 88 (1937).
96. Derselbe, Arch. internat. Physiol. **42**, 405 (1936); Ber. Physiol. **94**, 81 (1936).
97. Noch nicht veröffentlichte Versuche.

Lebenslauf.

Am 24. September 1913 wurde ich in Breslau als Sohn des Dipl.-Ing. Julius Heinrich Ext und seiner Ehefrau Paula Henriette geb. Michaelis geboren.

April 1914 zogen meine Eltern nach Königshütte (O.-S.), wo ich die Vorschule des Gymnasiums besuchte. Da auch Königshütte nach der Abstimmung an Polen abgetreten werden mußte, verließen meine Eltern Oberschlesien und übersiedelten nach Altenburg (Th.). Dort vollendete ich meine Grundschulausbildung an der Gebrd. Reichenbach-Schule und besuchte ab 1924 das staatliche humanistische Friedrichs-Gymnasium, wo ich im Februar 1933 meine Reifeprüfung ablegte.

Im April 1933 begann ich mein Studium als stud. med. an der Universität Kiel. Im Sommer 1935 leistete ich mein Arbeitsdienst-halbjahr ab und bestand im Februar 1936 meine ärztliche Vorprüfung in Kiel.

Im April des gleichen Jahres trat ich als Fahnenjunker (im San.-Korps) in die Wehrmacht ein und besuchte dann weiterhin die Universitäten München, Würzburg und Berlin. In Berlin beendete ich im Frühjahr 1939 mein Staatsexamen.